

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06100487 A**

(43) Date of publication of application: **12 . 04 . 94**

(51) Int. Cl.

C07C 43/174
B01J 27/24
B01J 31/02
C07C 41/16
C07C 43/178
C07C255/13
// C07B 61/00

(21) Application number: **04279488**

(22) Date of filing: **24 . 09 . 92**

(71) Applicant: **TOAGOSEI CHEM IND CO LTD**

(72) Inventor: **KATO HISATOYO**
YOSHIDA MASAO

(54) **PRODUCTION OF ETHER COMPOUND**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a method for producing an ethereal compound suitable for a case of using a secondary alcohol, etc., having especially low reactivity without requiring high-temperature conditions such as thermal refluxing and the use of the raw material in excess.

CONSTITUTION: The objective method for producing an

ethereal compound is to make an alcohol react with an alkyl halide in the presence of a phase-transfer catalyst and a powdery alkali hydroxide. Thereby, smooth reaction can be carried out at about ordinary temperature without using either of the alcohol and halide in large excess of the other according to this method for producing the ethereal compound.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-100487

(43)公開日 平成6年(1994)4月12日

(51)Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 43/174		7419-4H		
B 0 1 J 27/24				
31/02	1 0 2			
C 0 7 C 41/16		7419-4H		
43/178	A	7419-4H		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 5 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-279488

(22)出願日 平成4年(1992)9月24日

(71)出願人 000003034

東亜合成化学工業株式会社

東京都港区西新橋1丁目14番1号

(72)発明者 加藤 久豊

茨城県つくば市大久保2番東亜合成化学工業株式会社つくば研究所内

(72)発明者 吉田 ▲祇▼生

茨城県つくば市大久保2番東亜合成化学工業株式会社つくば研究所内

(54)【発明の名称】 エーテル化合物の製造方法

(57)【要約】

【目的】 加熱還流などの高温条件を必要とせず、過剰に原料を用いる必要がない、特に反応性の低い二級アルコールなどを原料とした場合に適したエーテル化合物の製造方法の提供を目的とする。

【構成】 相間移動触媒および粉末状の水酸化アルカリの存在下にアルコールとハロゲン化アルキルとを反応させる。

【効果】 本発明の製造方法は、アルコールまたはハロゲン化物のいずれか一方を他方に対して大過剰に用いることなく、常温付近での円滑な反応を可能とするものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 相間移動触媒および粉末状の水酸化アルカリの存在下にアルコールとハロゲン化アルキルとを反応させることを特徴とするエーテル化合物の製造方法
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業状の利用分野】本発明は有機合成化学産業の中間原料として利用されているエーテル化合物の製造方法に関するものであり、有機合成化学産業において広く利用されるものである。

【0002】

【従来の技術】エーテル化合物の製造方法としては、水素化ナトリウムまたはブチリチウムなどを用いてアルコールを金属アルコキシドとした後、ハロゲン化アルキルと反応させるWilliamsonの合成法〔A. W. Williamson, J. Am. Chem. Soc., 4, 229(1852), H. O. Kalinowski et al., Chem. Ber., 114, 477(1981)〕、および、相間移動触媒を用いるFreedmanらの合成法〔H. H. Freedman et al., Tetrahedron Lett., 38, 3251(1975)〕、或いはSoulaの合成法〔G. Soula, J. Org. Chem., 50, 3717(1985)〕などが知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来のエーテル化合物の製造方法は、アリルあるいはベンジル型などの活性ハロゲン化物を用いた場合には、良好な結果が得られるのに対して、脂肪族ハロゲン化物を用いた場合は、加熱還流などの高温条件を必要とする、あるいは、アルコールまたはハロゲン化物のいずれか一方を他方に対して大過剰に用いる必要があるなどの解決すべき課題があり、これらの課題は、反応性の低い二級アルコールなどを原料とした場合、より重大な問題となっている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、アルコールまたはハロゲン化物のいずれか一方を他方に対して大過剰に用いることなく、常温付近で、円滑に反応が進行するエーテル化合物の製造方法を見出し、本発明を完成したのである。

【0005】すなわち、本発明は、相間移動触媒および粉末状の水酸化アルカリの存在下にアルコールとハロゲン化アルキルとを反応させることを特徴とするエーテル化合物の製造方法に関するものである。

【0006】本発明の製造方法は、たとえば次のように容易に実施することができる。すなわち、アルコール、ハロゲン化アルキル、および相間移動触媒を溶媒に溶解し、攪拌しながら粉末状の水酸化カリウムあるいは水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリを加えながら反応させ、反応終了後は、溶媒抽出操作等を行なう必要もなく、不溶物を濾別し、溶媒を留去した後、蒸留或いはシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの方法で目的と

するエーテル化合物が単離取得できる。

【0007】本発明で用いる粉末状の水酸化アルカリには、市販されているフレーク状のものを、アルゴン、窒素などの不活性ガス雰囲気下で、細かく粉碎したものが適用され、反応速度に影響する表面積を大きくするように出来るだけ細かくしたものが好ましく、反応系において懸濁状態を良好に保持し得るものが好ましい。又、水酸化アルカリとしては水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムが好ましく、特に好ましいものは水酸化カリウムである。また、用いる量としては、アルコールあるいはハロゲン化アルキルのいずれかのモル数の少ない方に対して過剰量であり、攪拌効率を考慮すると、好ましくは、20当量以下である。

【0008】相間移動触媒としては、通常の有機合成化学手法で用いられるものが本発明においても用いられ、具体的には、四級アンモニウム塩、クラウンエーテル、アミノポリエーテルなどであり、化合物としては、臭化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、テトラブチルアンモニウム過塩素酸塩、臭化テトラエチルアンモニウム、ヨウ化テトラエチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム過塩素酸塩、18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6、トリス〔2-(2-メトキシエトキシ)エチル〕アミンである。また、用いる量は、アルコール誘導体あるいはハロゲン化物のいずれかのモル数の少ない方に対して0.05当量以上10当量以下が好ましい。

【0009】本発明の製造方法では溶媒を用いることができ、溶媒としては本発明の効果を増進するものでなければその使用に格別限定されることがなく、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドおよびこれらの混合物などを例示することができる。

【0010】本発明の製造方法において、反応は常温付近で進行するので、格別に加熱等をする必要はないが、必要に応じて、0℃から100℃程度で反応させることも可能である。

【0011】本発明の製造方法で用いられるアルコールにも格別な限定はないが、本発明は二級アルコールからエーテル化合物を得る際に特に有効な方法であり、二級アルコールもしくはその誘導体のエーテル化反応に好ましく用いられる。多価アルコールを原料とする際は、反応点以外の水酸基にはあらかじめ保護基を導入しておくのが好ましく、保護基としては塩基性条件下で安定なベンジル基または4,4'-ジメトキシトリチル基などを挙げることができる。また、本発明は1および3-位の水酸基に保護基を導入したグリセリン誘導体のエーテル化反応に好ましい方法である。

【0012】ハロゲン化アルキルとしては、炭素数20以下のパラフィン系化合物の水素の1個ないし2個がハロゲンと置換した化合物、具体的にはプロモペンタン、

ブロモデカン等が挙げられ、またニトリル基等をも有するもの、例えばブロモバレロニトリル等があげられ、さらにはそれらに相当するハロゲン化アルキル基を有する化合物を挙げることができる。

【0013】

【作用】相間移動触媒および粉末状の水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムを併用するアルコールとハロゲン化アルキルとの反応は、ハロゲン化アルキルの反応性が低い場合でも、アルコールまたはハロゲン化アルキルのいずれか一方を他方に対して大過剰に用いなくても、常

【0014】

【実施例】以下実施例により、本発明の製造方法について、詳細に説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されるものではない。

【0015】【実施例1】1,3-ジベンジルグリセリン680mg(2.50mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド180mg(0.508mmol)および85%粉末状水酸化カリウム830mg(12.6mmol)のアセトニトリル12.5ml懸濁液に90%5-ブロモバレロニトリル0.68ml(5.5353mmol)を滴下し、室温下で攪拌した。20時間後、不溶物を濾別し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカ

表1 実施例

	ニトリル	塩基	触媒	溶媒	温度	時間	収率
1	Br:2.2	粉末KOH:5	Bu ₄ NBr:0.2	CH ₃ CN	室温	20	78
2	Br:2.2	粉末KOH:5	TDA-1:0.2	CH ₃ CN	室温	20	79
3	Br:2.2	粉末KOH:5	Bu ₄ NH ₂ SO ₄ :0.2	CH ₃ CN	室温	20	81
4	Br:1.0	粉末KOH:5	Bu ₄ NH ₂ SO ₄ :0.2	CH ₃ CN	室温	20	41
5	Cl:3.0	粉末KOH:5	Bu ₄ NBr:0.5	CH ₃ CN	室温	20	93
6	Cl:2.9	粉末NaOH:9	Bu ₄ NBr:0.2	CH ₃ CN	55	20	64

【0018】【比較例1】テトラブチルアンモニウムブロミドを使用しない以外は実施例1と同様に反応させた結果を表2に示す。

【0019】【比較例2】1,3-ジベンジルグリセリン1.36g(4.99mmol)のテトラヒドロフラン(THFと略称)20ml溶液に-78℃で1.27Mのn-ブチルリチウム/ヘキサン溶液4.10ml(5.21mmol)を滴下し、15分間攪拌した後、90%5-ブロモバレロニトリル0.64ml(5.21mmol)を滴下した。室温まで昇温した後、N,N-ジメチルホルムアミド5mlを加え、加熱還流した。48時間後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、無色液状の1,3-ジベンジル-2-(4-シアノブチル)グリセリン400mgを得た(収率23%)。

【0020】【比較例3】1,3-ジベンジルグリセリン

*ラムクロマトグラフィーによる精製を行い、無色液状の1,3-ジベンジル-2-(4-シアノブチル)グリセリン692mgを得た(収率78%)。該化合物の¹H-NMRチャートのケミカルシフト、IRチャートの波数およびシリカゲル薄層クロマトグラフィーの移動度を以下に示した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.53-2.50(6H, m)

3.40-3.75(7H, m)

4.47(4H, s)

7.20(10H, s)

IR(KBr)cm⁻¹:2870, 1450, 1370, 1100

シリカゲル薄層クロマトグラフィーRf:0.56(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)

【0016】【実施例2-6】反応条件を表1の様に變更して実施例1に準じて反応させた結果を表1に示した。表1におけるニトリルの欄のBrはブロモバレロニトリル、Clはクロロバレロニトリルを示し、数字は当量を示す。又略称TDA-1はtris[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amineを示す。

【0017】

【表1】

1.36g(4.99mmol)のTHF30ml溶液に室温で60%油性水素化ナトリウム220mg(5.50mmol)を加え、30分間攪拌した後、90%5-ブロモバレロニトリル0.68ml(5.50mmol)を滴下した。次に、ジベンゾ-18-クラウン-6(crown-6と略称)180mg(0.50mmol)を加え、加熱還流した。3時間後、酢酸エチルで抽出し、以下比較例2と同様に精製を行い、無色液状の1,3-ジベンジル-2-(4-シアノブチル)グリセリン131mg(収率7.4%)を得た。

【0021】【比較例4】1,3-ジベンジルグリセリン1.36g(4.99mmol)テトラブチルアンモニウムブロミド322mg(1.00mmol)のTHF30ml溶液30ml溶液に室温で50%水酸化ナトリウム水溶液4mlを加え、攪拌しながら、90%5-ブロモバレロニトリル0.58ml(5.50mmol)を滴下した。室温で20時間攪拌した後、さらに、加熱還流した。7時間後、酢酸エチルで抽出

し、以下比較例2と同様に精製を行い、無色液状の1,3-ジベンジル-2-(4-シアノブチル)グリセリン240mgを得た(収率14%)。比較例1~4の結果を表2に取り*

表2 比較例

	ニトリル	塩基	触媒	溶媒	温度	時間	収率
1	Br:2.2	粉末KOH:5	————	CH ₃ CN	室温	20	52
2	Br:1.1	BuLi:1	————	THF-DMP	還流	48	23
3	Br:1.1	NaH:1	crown-6:0.1	THF-DMP	還流	3	7
4	Br:1.1	NaOH:10	Bu ₄ NBr:0.2	THF-H ₂ O	70	7	14

【0023】〔実施例7〕1,3-ジベンジルグリセリン630mg(2.31mmol)、crown-6を170mg(0.472mmol)および、1,5-ジブロモペンタン2.68g(11.7mmol)のアセトニトリル20ml溶液に85%粉末状水酸化カリウム800mg(12.1mmol)を加え、室温下で攪拌した。3.5時間後、不溶物を濾別し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、無色液状の1,3-ジベンジル-2-(5-ブロモペンチル)グリセリン889mgを得た(収率91%)。該化合物の¹H-NMRチャートのケミカルシフト、IRチャートの波数およびシリカゲル薄層クロマトグラフィーの移動度を以下に示した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-2.17 (6H, m)

3.20-3.77 (9H, m)

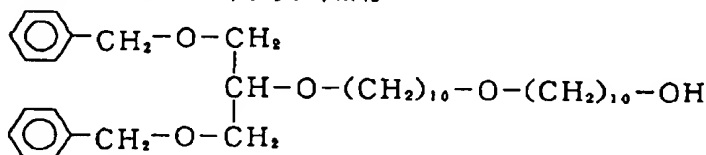
4.50 (4H, s)

7.24 (10H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 2940, 2860, 1450, 1100

シリカゲル薄層クロマトグラフィーRf: 0.47 (ヘキサン: 酢酸エチル= 4: 1)

【0024】〔実施例8〕1,3-ジベンジルグリセリン1.5g(4.22mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド6.81g(21.1mmol)および、1,10-ジブロモデカン61.8g(206mmol)のアセトニトリル100ml溶液に85%粉末状水酸化カリウム13.6g(206mmol)を加え、室温下で攪拌した。3.5時間後、不溶物を濾別し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー※40



【0027】該化合物の¹H-NMRチャートのケミカルシフト、IRチャートの波数およびシリカゲル薄層クロマトグラフィーの移動度を以下に示した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-1.90 (32

※-による精製を行い、無色液状の1,3-ジベンジル-2-(10-ブロモデシル)グリセリン17.8gを得た(収率86%)。¹H-NMRおよびIR分析により、標記化合物であることを確認した。該化合物の¹H-NMRチャートのケミカルシフト、IRチャートの波数およびシリカゲル薄層クロマトグラフィーの移動度を以下に示した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07-2.13 (16

H, m)

3.23-3.83 (9H, m)

4.51 (4H, s)

7.26 (10H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 2930, 2850, 1450, 1100

シリカゲル薄層クロマトグラフィーRf: 0.61 (ヘキサン: 酢酸エチル= 4: 1)

【0025】〔実施例9〕1,3-ジベンジル-2-(10-ブロモデシル)グリセリン8.00g(16.3mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド2.63g(8.16mmol)および、1,10-デカンジオール14.2g(81.5mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド75ml溶液に85%粉末状水酸化カリウム5.38g(81.5mmol)を加え、室温下で攪拌した。1.5時間後、不溶物を濾別し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、淡黄色液状の下記式で示される化合物6.36gを得た(収率67%)。

【0026】

【化1】

H, m)

2.23-2.57 (1H, br)

3.13-3.80 (13H, m)

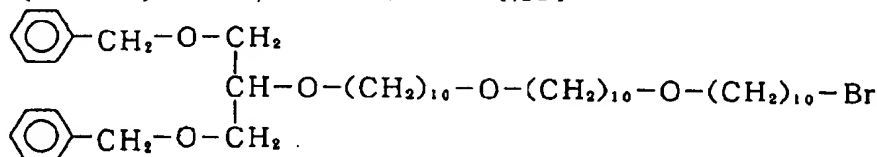
4.52 (4H, s)

7.25 (10H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2930, 2850, 1450, 1100

シリカゲル薄層クロマトグラフィー Rf: 0.19 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1)

【0028】【実施例10】実施例9で得られた化合物 18.1g (30.9mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 5.25g (15.5mmol) および、1,10-ジブロモデ *

【0030】該化合物の $^1\text{H-NMR}$ チャートのケミカルシフト、IR チャートの波数およびシリカゲル薄層クロマトグラフィーの移動度を以下に示した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07-2.20 (48 H, m)

3.17-3.73 (17H, m)

4.50 (4H, s)

7.23 (10H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 2930, 2850, 1470, 1450, 1120

シリカゲル薄層クロマトグラフィー Rf: 0.36 (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1)

【0031】【実施例11】95%5-ブロモバレロニトリル 5.10g (29.2mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド 1.93g (5.99mmol) および、1,6-ヘキサンジオールを 17.7g (150mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド 30ml 溶液に 85% 粉末状水酸化カリウム 10.0g (151mmol) を加え、室温下で攪拌した。4.5時間後、不溶物を濾別し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、淡黄色液状の下記式で示される化合物 3.14g を得た (収率 53%)。※

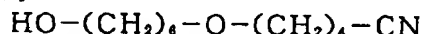
* カン 46.4g (155mmol) のアセトニトリル 150ml 溶液に 85% 粉末状水酸化カリウム 10.2g (155mmol) を加え、室温下で攪拌した。30時間後、不溶物を濾別し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い、無色液状の下記式で示される化合物 17.4g を得た (収率 70%)。

【0029】

【化2】

※【0032】

【化3】

【0033】該化合物の $^1\text{H-NMR}$ チャートのケミカルシフト、IR チャートの波数およびシリカゲル薄層クロマトグラフィーの移動度を以下に示した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07-1.97 (13 H, m)

2.10-2.65 (2H, m)

3.17-3.83 (6H, m)

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 2940, 2860, 1120,

シリカゲル薄層クロマトグラフィー Rf: 0.40 (クロロホルム: メタノール = 25 : 1)

【0034】

【発明の効果】本発明で提供されるエーテル化合物の製造方法は、反応性の低いハロゲン化アルキルを用いた場合でも、アルコールまたはハロゲン化物のいずれか一方を他方に対して大過剰に用いることなく、常温付近で、円滑に反応が進行するという、従来の製造方法より優れた効果を奏するものである。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.¹

C07C 255/13

// C07B 61/00

識別記号

300

庁内整理番号

9357-4H

F I

技術表示箇所